

(19)



JAPANESE PATENT OFFICE

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number: **06145456 A**

(43) Date of publication of application: **24.05.94**

(51) Int. Cl. **C08L 33/14**
A61K 47/32

(21) Application number: **04293362**

(22) Date of filing: **30.10.92**

(71) Applicant: **HOYA CORP**

(72) Inventor: **IMAFUKU HAJIME**
IWAMOTO EJU
YAMAUCHI AZO

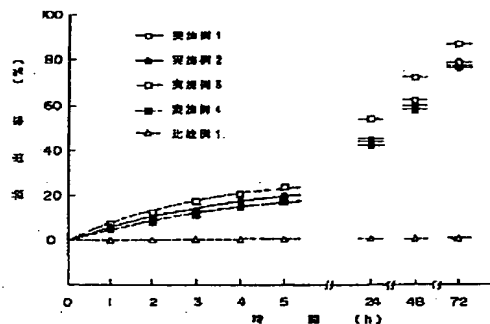
(54) HIGH POLYMER GEL CONTAINING ACTIVE SUBSTANCE

(57) Abstract:

PURPOSE: To obtain an active substance-containing high polymer gel capable of exhibiting remarkably slow release effect by strongly retaining an active substance having an anionic functional group in the interior.

CONSTITUTION: This active substance-containing high polymer gel is obtained by absorbing and retaining an active substance having an anionic substituent group into a copolymer gel obtained by copolymerizing a monomer mixture containing at least hydrocarbon group-containing (meth)acrylate containing ³¹ hydroxyl group and as necessary having ether bond in the chain and a monomer having a quaternary ammonium salt at the side chain.

COPYRIGHT: (C)1994,JPO&Japio



(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平6-145456

(43)公開日 平成6年(1994)5月24日

(51)Int.Cl.⁵

C 0 8 L 33/14

A 6 1 K 47/32

識別記号

LHV

庁内整理番号

7921-4J

B 7433-4C

F I

技術表示箇所

審査請求 未請求 請求項の数7(全10頁)

(21)出願番号

特願平4-293362

(22)出願日

平成4年(1992)10月30日

(71)出願人 000113263

ホーヤ株式会社

東京都新宿区中落合2丁目7番5号

(72)発明者 今福 元

東京都新宿区中落合2丁目7番5号 ホーヤ株式会社内

(72)発明者 岩本 英壽

東京都新宿区中落合2丁目7番5号 ホーヤ株式会社内

(72)発明者 山内 愛造

東京都新宿区中落合2丁目7番5号 ホーヤ株式会社内

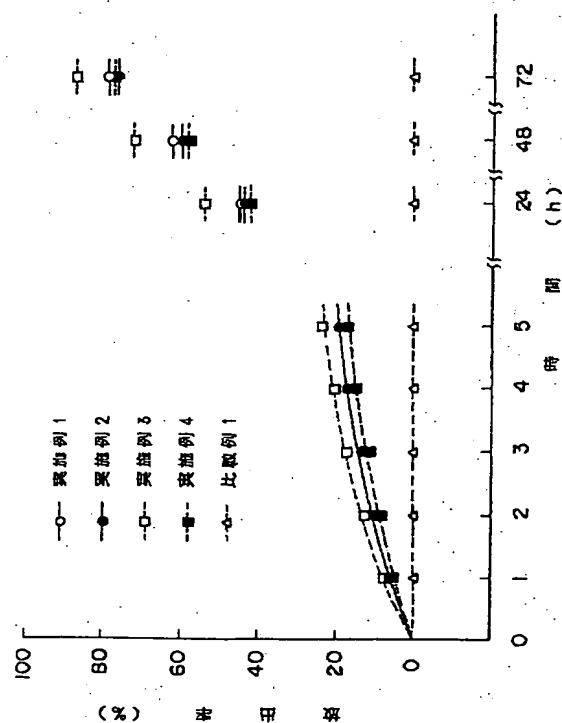
(74)代理人 弁理士 中村 静男 (外2名)

(54)【発明の名称】 作用物質含有高分子ゲル

(57)【要約】

【目的】 アニオン性官能基を有する作用物質を内部に強く保持して、顕著な徐放性効果を奏することが可能であり、かつ、所望する形状に極めて容易に成形することが可能な作用物質含有高分子ゲルを提供する。

【構成】 水酸基を1以上含み、場合により鎖内エーテル結合を有する炭化水素基含有(メタ)アクリレートと、四級アンモニウム塩を側鎖に有するモノマーと、を少なくとも含有するモノマー混合物を共重合して得られる共重合体ゲル中に、アニオン性置換基を有する作用物質を吸着保持させたことを特徴とする作用物質含有高分子ゲル。



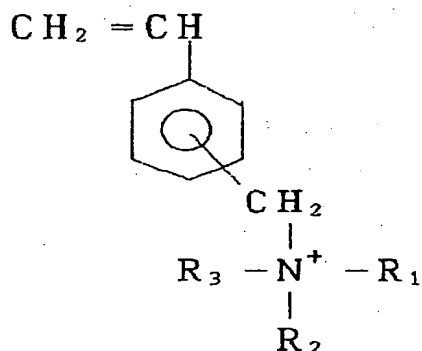
【特許請求の範囲】

【請求項 1】 水酸基を 1 以上含み、場合により鎖内エーテル結合を有する炭化水素基含有（メタ）アクリレートと、四級アンモニウム塩を側鎖に有するモノマーと、を少なくとも含有するモノマー混合物を共重合して得られる共重合体中ゲルに、アニオン性置換基を有する作用物質を吸着保持させたことを特徴とする作用物質含有高分子ゲル。

【請求項 2】 水酸基を 1 以上含み、場合により鎖内エーテル結合を有する炭化水素基含有（メタ）アクリレートが、2-ヒドロキシエチルメタクリレートである、請求項 1 に記載の作用物質含有高分子ゲル。

【請求項 3】 四級アンモニウム塩を側鎖に有するモノマーが、下記の一般式（I）で示されるビニルベンジルトリアルキルアンモニウム塩である、請求項 1 に記載の作用物質含有高分子ゲル。

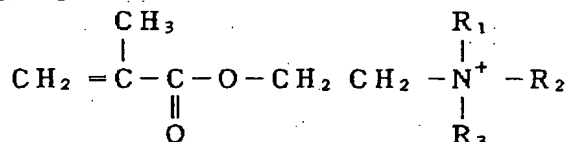
【化 1】



【式中、R₁ は C₅ ~ C₁₂アルキル基、R₂ 及び R₃ は同一又は異なる C₁ ~ C₂ アルキル基であるか又は R₁、R₂ 及び R₃ は同一又は異なる C₁ ~ C₄ アルキル基である】

【請求項 4】 四級アンモニウム塩を側鎖に有するモノマーが、下記の一般式（II）で示されるエチルメタクリレートである、請求項 1 に記載の作用物質含有高分子ゲル。

【化 2】



【式中、R₁ は C₅ ~ C₁₂アルキル基、R₂ 及び R₃ は同一又は異なる C₁ ~ C₂ アルキル基であるか又は R₁、R₂ 及び R₃ は同一又は異なる C₁ ~ C₄ アルキル基である】

【請求項 5】 アニオン性置換基を有する作用物質が、分子内にカルボン酸基、スルホン酸基、フェノール性ヒドロキシ基、及びこれらの塩構造を有する置換基なる群より選択される少なくとも 1 種のアニオン性置換基を有す

る有機化合物である、請求項 1 に記載の作用物質含有高分子ゲル。

【請求項 6】 前記モノマー混合物が、さらに少なくとも 1 種の架橋性モノマーを含有する、請求項 1 に記載の作用物質含有高分子ゲル。

【請求項 7】 眼用装着物として用いられる、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の作用物質含有高分子ゲル。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、作用物質含有高分子ゲルに関するものであり、特に薬物放出システム（DDS）に有用な作用物質含有高分子ゲルに関する。

【0002】

【従来の技術】 三次元網目構造を有する高分子を水系の溶媒で膨潤したハイドロゲルは、生体系と類似の弾力性を有することから、医用材料としての応用開発がさかに行われてきた。その代表例は、ポリヒドロキシエチルメタクリレート等を主材としたソフトコンタクトレンズであり、生体類似の弾力性のために、きわめて優れた装用感を与える。

【0003】 一方、薬物の生体動態を考慮した上で最適な投与量および投与方法を実現する薬物放出システム（DDS）の概念は 1970 年頃より出現し、近年、広範囲な分野でより高機能な DDS への研究開発が進められている。

【0004】 この種の薬物放出を制御するものとしては特開昭 52-56148 号公報に記載されたものがある。即ち、水溶液状または水で膨潤した状態のポリビニルアルコール（以下、PVA という）あるいは予じめ調製した架橋化 PVA の含水ゲルを、塩の形のカルボキシル基、塩の形のスルホン酸基、塩の形のリン酸基、第四アンモニウム塩の基などの電解性基、又はアミノ基、カルボニル基、スルホン基、ニトロ基などの極性基をもつラジカル重合性単量体の存在下で活性線照射処理して、電解性基または極性基をもつ単量体をグラフト重合した PVA の含水ゲルを形成させたのち、これに薬物などの作用物質を含浸させることにより、作用物質含有高分子ゲルを得るものである。これは架橋化した PVA の網目構造中に作用物質を取り込むとともに、架橋化した PVA に電解性基又は極性基を導入することにより、PVA 分子の電解性基又は極性基と作用物質中の官能基との間で弱い結合を形成させて作用物質の放出を遅らせようとしたものである。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】 しかしながら、上述の作用物質含有高分子ゲルでは、母材である PVA の架橋のための活性線として極めて特殊な γ 線が用いられているが、通常の高分子ゲルの製造方法における架橋手段としては一般的なものではない。その上、前記作用物質含有高分子ゲルでは、作用物質の放出速度を遅くするため

に γ 線照射量を高く設定する必要があるが、それによる架橋密度の増加及び副反応の発生等のため前記高分子ゲルは材料としての機械的強度の低下が生じやすく、良好な強度で良好な徐放性を得ることは困難であった。

【0006】本発明は上記の問題点を解決するためになされたものであり、本発明の目的は、アニオン性官能基を有する作用物質を内部に強く保持して、顕著な徐放性効果を奏することが可能であり、かつ、所望する形状に極めて容易に成形することが可能な作用物質含有高分子ゲルを提供することである。

【0007】

【課題を解決するための手段】本発明は、上記目的を達成するためになされたものであり、水酸基を1以上含み、場合により鎖内エーテル結合を有する炭化水素基含有(メタ)アクリレートと、四級アンモニウム塩を側鎖に有するモノマーと、を少なくとも含有するモノマー混合物を共重合して得られる共重合体ゲル中に、アニオン性置換基を有する作用物質を吸着保持させたことを特徴とする作用物質含有高分子ゲルである。

【0008】以下、本発明を具体的に説明する。本発明の作用物質含有高分子ゲルは、共重合体ゲル中に作用物質を吸着保持させてなるものであるので、先ず、共重合体ゲルについて説明し、次に作用物質について説明する。

【0009】共重合体ゲル

本発明において共重合体ゲルを構成するモノマーである、水酸基を1以上含み、場合により鎖内エーテル結合

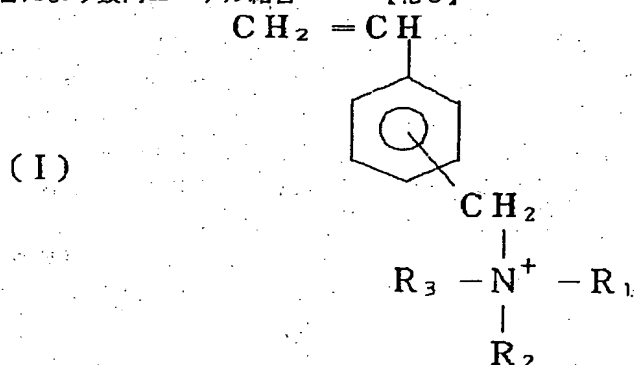
を有する炭化水素基含有(メタ)アクリレート(以下、H(M)Aという。)としては、例えば、2-ヒドロキシメチル(メタ)アクリレート、2-ヒドロキシエチル(メタ)アクリレート、2-ヒドロキシプロピル(メタ)アクリレート、2,3-ジヒドロキシプロピル(メタ)アクリレート及び2-ポリエチレングリコールのモノ(メタ)アクリレート等が挙げられるが、これらを2種以上併用することもできる(なお、本明細書において「(メタ)アクリレート」は、アクリレートとメタクリレートの両方を意味する)。このうち、2-ヒドロキシエチルメタクリレート(以下、HEMAという。)が好ましい。その理由は、HEMAが加工性に優れ、かつコモノマーとして用いたとき得られるハイドロゲルの含水率の調整が容易となるためである。

【0010】本発明において共重合体ゲルを構成するもう一つのモノマーである、四級アンモニウム塩を側鎖に有するモノマーは、ハイドロゲル中の四級アンモニウムイオンがイオン相互作用によりアニオン性基を有する作用物質を強く保持して顕著な徐放効果を発現させるために必須である。

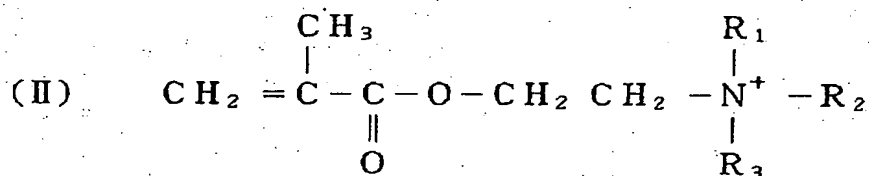
【0011】本発明に用いられる四級アンモニウム塩を側鎖に有するモノマーとしては、下記の一般式(I)で示されるビニルベンジルトリアルキルアンモニウム塩、又は下記の一般式(II)で示されるエチルメタクリレート等が好ましい。

【0012】

【化3】



【化4】



上記一般式(I)及び(II)において、 R_1 は $\text{C}_5 \sim \text{C}_{12}$ アルキル基、 R_2 及び R_3 は同一又は異なる $\text{C}_1 \sim \text{C}_2$ アルキル基であるか又は R_1 、 R_2 及び R_3 は同一又は異なる $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキル基である。すなわち、一般式(I)及び(II)中の3個のアルキル基のうち、1個

のアルキル基が炭素数5～12個の長鎖アルキル基になると、残りの2個のアルキル基は炭素数は1又は2個の極短鎖アルキル基に限定されるが、3個のアルキル基が全て炭素数4個以下の短鎖アルキル基の場合、これらアルキル基の炭素数は1～4個の範囲とすることができ

る。

【0013】一般式(I)のビニルベンジルアルキルアンモニウム塩としては、例えばビニルベンジルジメチルベンチルアンモニウム塩(特にアンモニウムクロライド)、ビニルベンジルジメチル n -ブチルアンモニウム塩(特にアンモニウムクロライド)、ビニルベンジルトリエチルアンモニウム塩(特にアンモニウムクロライド)などが挙げられる。

【0014】一般式(II)のエメルメタクリレートとしては、例えば2-メタクリロキシエチルトリメチルアンモニウム塩(特にアンモニウムクロライド)、2-メタクリロキシエチルジメチルエチルアンモニウム塩(特にアンモニウムクロライド)、2-メタクリロキシエチルジメチル n -ペンチルアンモニウム塩(特にアンモニウムクロライド)などが挙げられる。

【0015】前記H(M)A及び前記四級アンモニウム塩を側鎖に有するモノマーの使用量は、四級アンモニウム塩を側鎖に有するモノマーのモル濃度を[C]、H(M)Aのモル濃度を[H]、モノマー組成比(F) = $([C] / ([H] + [C]))$ としたとき、 $0.001 \leq F \leq 0.05$ の範囲にあるのが好ましい。特に好ましくは、 $0.005 \leq F \leq 0.02$ である。 0.001 未満では、ハイドロゲル中の[H]に対する[C]が少ないため作用物質の保持量が少なくなり、また 0.05 を超えると、機械的強度が低下する場合がある。

【0016】本発明においては、共重合体ゲルの構成成分として上記必須成分に加えて架橋性モノマーも使用することができる。架橋性モノマーは、ハイドロゲルの網目構造の形成およびゲルの機械的強度の向上を目的として使用され、ビスメチレンアクリルアミド、エチレングリコールジメタクリレート(以下EDMAと略記)、2-ヒドロキシー-1,3-ジメタクリロキシプロパン、トリメチロールプロパントリアクリレート等があげられる。架橋性モノマーの使用量は、全モノマーに対し $0.1 \sim 10 \text{ mol} \%$ が好ましい。特に好ましくは、 $0.1 \sim 3 \text{ mol} \%$ である。

【0017】 $0.1 \text{ mol} \%$ 未満では架橋性モノマーの不足により、ハイドロゲルの形状保持性の低下を生じやすく、 $10 \text{ mol} \%$ を超えると架橋点が多くなるため脆くなり、機械的強度の低下が起こりやすくなるので機械加工が難しくなる場合がある。

【0018】本発明においては、共重合体ゲルの構成成分として、さらに任意成分として親水性モノマー及び/又は疎水性モノマーを使用することができる。この親水性モノマーと疎水性モノマーは、得られるハイドロゲルの含水率調整の作用を有しており、また作用物質のハイドロゲルへの吸着量の調整に寄与する場合もある。

【0019】親水性モノマーとしては、生体適合性を有し、かつH(M)A及び四級アンモニウム塩を側鎖に有するモノマーとの相溶性に優れた親水性モノマーであれ

ばいかなるものも使用可能であるが、例えばN,N-ジメチルアクリルアミド、N,N-ジメチルメタクリルアミド、ビニルピロリドン等が好ましい。

【0020】疎水性モノマーとしては、生体適合性を有し、かつH(M)A及び四級アンモニウム塩を側鎖に有するモノマーとの相溶性に優れた疎水性モノマーであればいかなるものも使用可能であるが、例えば、メタクリル酸、メチルメタクリレート、イソブチルメタクリレート、2,2,2-トリフロロエチルメタクリレート等が好ましい。

【0021】作用物質

本発明において上記共重合体ゲル中に吸着保持される作用物質としては、分子構造内にカルボン酸基、スルホン酸基、フェノール性ヒドロキシ基又はこれらの塩構造を有する置換基から選ばれるアニオン性置換基を有するものであれば使用することができるが、作用物質含有高分子ゲルを眼用装着物として用いるときに、好ましい薬理効果を発現するものとしては、例えばブレンデニゾロンリン酸ナトリウム、デキサメタゾンリン酸ナトリウム、デキサメタゾンメタスルホベンゾエート、デキサメタゾン硫酸ナトリウム(副腎皮質ホルモン剤)、スルベニシリンナトリウム、カルベニシリンナトリウム(抗生物質)、グリチルリチン酸ジカリウム、グアイアズレンスルホン酸ナトリウム(非ステロイド系消炎剤)、クロモグリク酸ナトリウム(抗アレルギー剤)、グルタチオン、カタリン(白内障治療剤)、N-アセチルシステイン(角膜治療促進剤)等があげられる。

【0022】本発明の作用物質含有高分子ゲルは、上述の眼用装着物以外の各種用途にも用いられる。このような用途としては、種々の薬物放出システム(DDS)、殺菌シート、殺虫シート、湿布剤などが挙げられ、使用される作用物質もそれぞれの用途に応じて適宜選択される。

【0023】次に、本発明の作用物質含有高分子ゲルの製造方法を眼用装着物を例にして説明する。本発明の眼用装着物用ハイドロゲルを製造するに際しては、先ず上記のモノマーの混合物に重合開始剤を添加して十分に攪拌し、均質なモノマー混合液とする。

【0024】ここで用いられるラジカル開始剤としては、一般的なラジカル開始剤として知られているラウロイルパーオキサイド、クメンハイドロパーオキサイド、ベンゾイルパーオキサイド等の過酸化物質やアゾビスバレロニトリル、アゾビスイソブチロニトリル(以下AIBNと略記)が使用できるが、中でもAIBNが好ましい。上記開始剤の使用量としては、モノマー総量に対して $0.02 \sim 0.5 \text{ mol} \%$ 程度が好ましい。

【0025】続いて、金属、ガラス、又はプラスチック等の、所望の形状をした容器に上記混合液を入れ、密閉し、恒温槽等により段階的あるいは連続的に $25 \sim 120^\circ\text{C}$ の温度範囲で昇温し、 $12 \sim 120$ 時間で重合を

完結させる。重合に際しては、紫外線や可視光線等による光重合法を適用することも可能である。また、上述したモノマー混合液を有機溶剤に混ぜ、溶液重合によることもできる。このときの有機溶剤としては、例えばメタノール、エタノール、アセトン等が好ましい。

【0026】次に、重合終了後、室温に冷却し、得られた重合物を切削し、その後必要があれば研磨加工して所望の形状とする。なお、このときの所望の形状とは、例えば通常の略コンタクトレンズ形状、それと類似の眼装着可能な形状、フィルム状、又はシート状等が挙げられる。また、例えば略コンタクトレンズ形状をした容器等の所望の形状の容器内で予め前述した重合の操作を行うことにより、切削・研磨加工を行う必要がなくなる。

【0027】次いで、所望の形状とした重合物を水和膨潤させてハイドロゲルとする。この水和膨潤に使用される液体（以下、水和液という）としては、例えば、水、生理食塩水、等張緩衝液等が挙げられる。前記水和液を加温して温度60℃～100℃、大気圧の条件下で前記重合物を浸漬することにより、速やかに水和膨潤状態にすることができる。

【0028】また前記水和膨潤処理により、同時に重合物中に含まれていた残留モノマーを除去することができる。

【0029】次に、予めアニオン性置換基を有する作用物質を溶解させた作用物質溶液を用意し、その作用物質溶液中に前記ハイドロゲルを浸漬することにより、ハイドロゲル中に作用物質を含浸させ、作用物質を吸着保持したハイドロゲルを得る。

【0030】前記作用物質を溶解させるのに用いられる溶媒としては、水、親水性溶媒、及び水と親水性溶媒との混合溶媒があり、親水性溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、イソプロパノール、*n*-ブタノール等のアルコール類、ジメチルスルホキシド等が挙げられ、また水と親水性溶媒との混合溶媒としては、水とアルコールとの混合溶媒及び水とジメチルスルホキシドとの混合溶媒等が挙げられる。

【0031】前記作用物質溶液中に含有される作用物質濃度は、作用物質の有する溶解度、医薬品として薬効を発現するための最小有効濃度、最大安全濃度等により、各々の作用物質毎に適宜決定されるものであるが、 1.0×10^{-6} (mol/l) ~ 1.0×10^{-2} (mol/l) の濃度が一般的に好ましい。

【0032】

【実施例】以下、実施例により本発明をさらに説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

【0033】実施例1

容量50mlのアンプル管にHEMA 32.2g (0.247mol)、クロロメチルスチレンの4級アンモニウム塩（以下QBmと略記）0.53g (0.0025

mol)、EDMA 0.25g (全モノマーに対して0.5mol%)、AIBN 0.033g (全モノマーに対して0.08mol%)を入れ、十分に窒素置換しながら1時間攪拌した。このときモノマー組成比は、 $F=0.01$ である。攪拌終了後、混合物をポリエチレン製の容器（径15mm、高さ17mm）に入れ、50～100℃で72時間重合した。重合体を容器から取り出し、厚さ0.5mmの平円板状に切り出した後、その表面を研磨して平滑な透明平円板を得た。その平円板を80℃の蒸留水中に2時間浸漬して水和膨潤させてハイドロゲルとするとともに、ハイドロゲル中の残留モノマーを除去した。20%エタノール水溶液10ml中に薬物のモデルとして、スルホン酸イオンを有する染料である4-[(2-ヒドロキシ-1-ナフタリル)アゾ]-ベンゼンスルホン酸ナトリウム塩【別名：アシッド オレンジ 7】（以下オレンジ IIと略記）を0.35mg (1×10^{-6} mol)加えて混合攪拌して得られたオレンジIIのエタノール溶液10ml中に前記ハイドロゲルを入れ、25℃で24時間浸漬してハイドロゲル中にオレンジIIを吸着させた。次いでオレンジIIの吸着したハイドロゲルを25℃の蒸留水50ml中に48時間浸漬することによりエタノールを蒸留水で置換するとともに、ハイドロゲル中のカチオンと結合していない遊離のオレンジIIを放出させた。

【0034】【ハイドロゲルに吸着したオレンジIIの吸着量の測定】前述したように、25℃のオレンジIIのエタノール溶液 (1.0×10^{-4} (mol/l)) 10ml中にハイドロゲルを24時間浸漬（平衡吸着であることは確認済）後、ハイドロゲル中に吸着したオレンジIIの吸着量を測定するために、24時間浸漬後のオレンジIIエタノール溶液残液（液A）、及びオレンジIIの吸着したハイドロゲルを蒸留水中48時間浸漬後、ハイドロゲル中から放出された遊離のオレンジIIを含む蒸留水（液B）について、波長486.6nmにおけるオレンジIIの吸光度を測定することにより、液A及び液Bの各々のオレンジII含有量を定量し、その差を計算して前記のハイドロゲル中のカチオンと結合したオレンジIIの吸着量を求めた。なお、分光光度計は（株）日立製作所製のU-3210型を使用した。本例のハイドロゲル中のオレンジII吸着量は、 0.106×10^{-4} (mol/g)であった。

【0035】【オレンジIIを吸着させたハイドロゲル中から放出されるオレンジII放出量の経時的変化】前述のようにオレンジII吸着量を測定したハイドロゲルを37℃の生理食塩水20ml中に浸漬した後、その浸漬液を経時的（1時間後、2時間後、3時間後、4時間後、5時間後、24時間後、48時間後及び72時間後）にサンプリングし、それらについて波長486.8nmにおけるオレンジIIの吸光度を測定することにより、浸漬液中のオレンジII含有量を定量し、ハイドロゲル中から放

出されるオレンジII放出総量（オレンジII累積放出量）を求め、さらに前記オレンジII吸着量に対する百分率をハイドロゲル中から放出されるオレンジII放出率として調べた。

【0036】本例のハイドロゲル中からのオレンジII放出率は、下記の通りであった。

経過時間	放出率
1時間後	5.1%
2時間後	9.3%
3時間後	12.9%
4時間後	16.6%
5時間後	18.9%
24時間後	44.1%
48時間後	61.8%
72時間後	78.1%

【0037】実施例2～4

実施例1と同様にして、HEMA、QBmおよびEDMAからなるモノマー混合物中にAIBNを加えラジカル重合し、得られた重合物を水和膨潤させることにより実施例2～4の各実施例のハイドロゲルを得た。モノマー、架橋性モノマーおよびラジカル開始剤の量は表1に記した。その後、得られたハイドロゲルに対して実施例1と同様の操作を施し、各実施例のハイドロゲル中にオレンジIIを吸着させ、次いでハイドロゲル中のカチオンと結合していない遊離のオレンジIIを放出させた。ハイ

ドロゲルに吸着したオレンジII吸着量の測定及びハイドロゲル中から放出されるオレンジII放出総量の測定は実施例1と同様に行なった。ハイドロゲルに吸着したオレンジII吸着量の測定結果を表2に示した。また、ハイドロゲル中から放出されるオレンジII放出率の経時的变化を図1に示した。

【0038】比較例1

容量50mlのアンプル管に、表1に示すようにHEMA 30.2g (0.238mol)、EDMA 0.25g (全モノマーに対して0.5mol%)、AIBN 0.033g (全モノマーに対して0.08mol%)を入れ、十分に窒素置換しながら1時間攪拌した。攪拌終了後実施例1と同様にして比較例1のハイドロゲルを得た。このハイドロゲルに対して実施例1と同様の操作を施し、ハイドロゲル中にオレンジIIを吸着させ、次いでハイドロゲル中のカチオンと結合していない遊離のオレンジIIを放出させた。ハイドロゲルに吸着したオレンジII吸着量の測定及びハイドロゲル中から放出されるオレンジII放出総量の測定は実施例1と同様に行なった。ハイドロゲルに吸着したオレンジII吸着量の測定結果を表2に示した。また、ハイドロゲル中から放出されるオレンジII放出率の経時的变化の様子を図1に示した。

【0039】

【表1】

表1 モノマー組成

	HEMA	QBm	EDMA	AIBN	モノマー組成比
	(mol)	(mol)	*(mol%)	*(mol%)	(F)
(実施例)					
1	0.247	0.0025	0.5	0.08	0.01
2	0.247	0.0025	2.0	0.08	0.01
3	0.238	0.0012	0.5	0.08	0.005
4	0.238	0.0012	2.0	0.08	0.005
(比較例)					
1	0.232	0	0.5	0.08	0

* 全モノマー基準のmol%を示す。

【0040】

【表2】

表2 オレンジIIの吸着量

	モノマー組成比 (F)	吸着量 (mol/g・ポリマー)
(実施例)		
1	0.01	0.106×10^{-4}
2	0.01	0.106×10^{-4}
3	0.005	0.959×10^{-5}
4	0.005	0.881×10^{-5}
(比較例)		
1	0	0.492×10^{-7}

表2に示すように、比較例1に比較して、実施例1～4の各例のハイドロゲルはいずれも作用物質であるオレンジII吸着量が多い。比較例1のハイドロゲルのオレンジII吸着量は 0.492×10^{-7} (mol/g・ポリマー)と極めて低く、また図1の放出率曲線に示すように生理食塩水中において放出は全く見られなかった。これに対して実施例1～4は、いずれも72時間程度の長時間にわたる極めて顕著な徐放性を示した。これは、ハイドロゲル中に存在するアンモニウム基とオレンジIIとの静電的な相互作用による結合が存在するために図1で示すような顕著な徐放性が得られたものである。

【0041】実施例5

実施例1と同様にして、HEMA、QBmおよびEDMAからなるモノマー混合物にAIBNを加えラジカル重合し、得られた重合物を水和膨潤させることにより実施例5のハイドロゲルを得た。モノマー、架橋性モノマーおよびラジカル開始剤の量は表3に記した。次に、蒸留水10ml中にグアイアズレンスルホン酸ナトリウム(以下水溶性アズレンと略記) $3:2\text{mg}$ ($1 \times 10^{-5}\text{mol}$)を加え混合して得られた水溶性アズレン溶液 ($1.0 \times 10^{-3}\text{mol/l}$) 10ml中に前記のハイドロゲルを25℃、24時間浸漬してハイドロゲル中に水溶性アズレンを吸着させた。次いで、25℃の蒸留水50ml中に水溶性アズレンの吸着したハイドロゲルを48時間浸漬することにより、ハイドロゲル中のカチオンと結合していない遊離の水溶性アズレンを放出させた。

【0042】[ハイドロゲルに吸着した水溶性アズレンの吸着量の測定] 前述したように、25℃の水溶性アズレン溶液 ($1.0 \times 10^{-3}\text{mol/l}$) 10ml中にハイドロゲルを24時間浸漬(平衡吸着であることは確認済)後、ハイドロゲル中に吸着した水溶性アズレンの吸着量を測定するために、24時間浸漬後の水溶性アズレン溶液残液(液C)及び水溶性アズレンの吸着したハイドロゲルを蒸留水中48時間浸漬後、ハイドロゲル

中から放出された遊離の水溶性アズレンを含む蒸留水(液D)について、波長293nmにおける水溶性アズレンの吸光度を測定することにより、液C及び液Dの各々の水溶性アズレン含有量を定量し、その差を計算して前記のハイドロゲル中のカチオンと結合した水溶液アズレンの吸着量を求めた。なお、分光光度計は(株)日立製作所製のU-3210型を使用した。本例のハイドロゲル中のオレンジII吸着量は、 0.343×10^{-4} (mol/g)であった。

【0043】[水溶性アズレンを吸着させたハイドロゲル中から放出される水溶性アズレン放出量の経時的変化] 前述のように水溶性アズレン吸着量を測定したハイドロゲルを37℃の生理食塩水20ml中に浸漬した後、その浸漬後を経時的(1時間後、2時間後、3時間後、4時間後、5時間後、24時間後、48時間後及び72時間後)にサンプリングし、それらについて波長292.8nmにおける水溶性アズレンの吸光度を測定することにより、浸漬液中の水溶性アズレン含有量を定量し、ハイドロゲル中から放出される水溶性アズレン放出総量(累積放出量)を求め、さらに前記吸着量に対する百分率をハイドロゲル中から放出される水溶性アズレン放出率として調べた。

【0044】本例のハイドロゲル中からの水溶性アズレン放出率は、下記の通りであった。

経過時間	放出率
1時間後	16.3%
2時間後	28.9%
3時間後	38.4%
4時間後	45.7%
5時間後	53.1%
24時間後	82.6%
48時間後	92.6%
72時間後	95.4%

【0045】実施例6～8

実施例1と同様にして、HEMA、QBmおよびEDM

Aからなるモノマー混合物中にAIBNを加えラジカル重合し、得られた重合物を水和膨潤させることにより実施例6~8の各実施例のハイドロゲルを得た。モノマー、架橋性モノマーおよびラジカル開始剤の量は表3に記した。その後、得られたハイドロゲルに対して実施例5と同様の操作を施し、各実施例のハイドロゲル中に水溶性アズレンを吸着させ、次いでハイドロゲル中のカチオンと結合していない遊離の水溶性アズレンを放出させた。ハイドロゲルに吸着した水溶性アズレン吸着量の測定及びハイドロゲル中から放出される水溶性アズレン放出総量の測定は実施例5と同様に行なった。ハイドロゲルに吸着した水溶性アズレン吸着量の測定結果を表4に示した。また、ハイドロゲル中から放出される水溶性アズレン放出率の経時的変化の様子を図2に示した。

【0046】比較例2

容量50mlのアンプル管に、HEMA30.2g
(0.238mol) EDMA0.25g (全モノマー

表3 モノマー組成

	HEMA (mol)	QBm (mol)	EDMA * (mol%)	AIBM * (mol%)	モノマー 組成比 (F)
(実施例)					
5	0.247	0.0025	0.5	0.08	0.01
6	0.247	0.0025	2.0	0.08	0.01
7	0.238	0.0012	0.5	0.08	0.005
8	0.238	0.0012	2.0	0.08	0.005
(比較例)					
2	0.232	0	0.5	0.08	0

* 全モノマー基準のmol%を示す。

に対して0.5mol%)、AIBN0.033g (全モノマーに対して0.087mol%)を入れ、十分に窒素置換しながら1時間攪拌した。攪拌終了後実施例5と同様にして比較例2のハイドロゲルを得た。このハイドロゲルに対して実施例5と同様の操作を施し、ハイドロゲル中に水溶性アズレンを吸着させ、次いでハイドロゲル中のカチオンと結合していない遊離の水溶性アズレンを放出させた。

【0047】ハイドロゲルに吸着した水溶性アズレン吸着量の測定及びハイドロゲル中から放出される水溶性アズレン放出総量の測定は実施例5と同様に行なった。ハイドロゲルに吸着した水溶性アズレン吸着量の測定結果を表4に示した。また、ハイドロゲル中から放出される水溶性アズレン放出率の経時的変化の様子を図2に示した。

【0048】

【表3】

【0049】

【表4】

表4 水溶性アズレンの吸着量

	モノマー組成比 (F)	吸着量 (mol/g・ポリマー)
(実施例)		
5	0.01	0.343×10^{-4}
6	0.01	0.286×10^{-4}
7	0.005	0.650×10^{-5}
8	0.005	0.738×10^{-5}
(比較例)		
2	0	0.219×10^{-5}

表4に示すように、比較例2に比較して、実施例5～8の各例のハイドロゲルはいずれも作用物質である水溶性アズレンの吸着量が著しく大きい。比較例2のハイドロゲルの水溶性アズレン吸着量は 0.219×10^{-5} (mol/g・ポリマー)と低く、また図2の放出率曲線に示すように生理食塩水中において放出は全く見られなかった。これに対して実施例5～8は、いずれも72時間程度の長時間にわたる極めて顕著な徐放性を示した。これは、ハイドロゲル中に存在するアンモニウム基とオレンジIIとの静電的な相互作用による結合が存在するため図2で示すような顕著な徐放性が得られたものである。

【0050】

【発明の効果】本発明によれば、アニオン性官能基を有

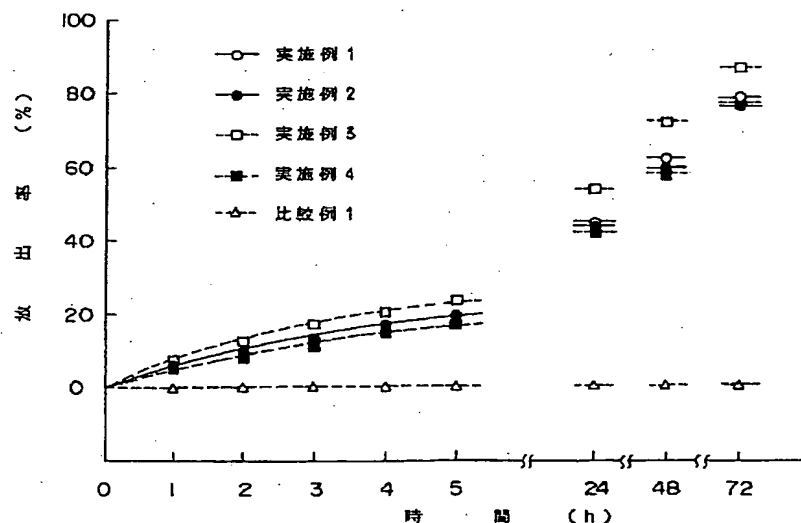
する作用物質をハイドロゲル内部に強く保持して、顕著な徐放性効果を奏することが可能であり、かつ所望する形状に極めて容易に成形することが可能な作用物質含有高分子ゲルを得ることができる。従って、本発明の作用物質含有高分子ゲルは、種々の薬物放出システム(DDS)、殺菌シート、殺虫シート、湿布剤などが好ましく用いられるが、特に眼用装着物として好ましく用いられる。

【図面の簡単な説明】

【図1】ハイドロゲルから放出されるオレンジII放出率の経時変化図。

【図2】ハイドロゲルから放出される水溶性アズレン放出率の経時変化図。

【図1】



【図2】

